

UNIVERSITÉ DE PARIS - VAL-DE-MARNE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Année 1974

N°

44

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ROUYARD Jean-Louis

Né le 30 Octobre 1942, à Paris (XIV^e)

Présentée et soutenue publiquement le

OTORRHÉE CHRONIQUE ET DÉFICIT ISOLÉ EN IgA

Président : Mr. Gaston LEPERCQ, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1974

UNIVERSITÉ DE PARIS - VAL-DE-MARNE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Année 1974

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

ROUYARD Jean-Louis

Né le 30 Octobre 1942, à Paris (XIV^e)

Présentée et soutenue publiquement le

OTORRHÉE CHRONIQUE ET DÉFICIT ISOLÉ EN IgA

Président : Mr. Gaston LEPERCQ, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS (6^e)

1974

UNIVERSITE DE PARIS - VAL DE MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Année 1974

THÈSE

présentée
DOCTORAT EN MEDECINE
(Spécialité d'ORL)

ROUYANT Jean-Louis

né le 10 Mars 1944 à Paris

Pour obtenir le diplôme de Docteur en Médecine



OTOLARINGOLOGIE CHIRURGICALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

Président : Mr. GASTON LEBRECQ, Otolaryngologiste

Imprimé à Paris
chez M. LEBRECQ, Otolaryngologiste

1974

UNIVERSITE PARIS - VAL-DE-MARNE

Président : Monsieur le Professeur BEAUMONT

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Doyen : Monsieur le Professeur RAPIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur DUVAL

Monsieur le Professeur Agrégé FERRANE

PROFESSEURS TITULAIRES ET A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	Pr. GOUYGOU
Biochimie	Pr. GONNARD
Cardiologie	Pr. HATT
Chirurgie générale	Pr. GERMAIN
Chirurgie orthopédique et traumatologique	Pr. DEBEYRE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	Pr. GALEY
Médecine interne et Hématologie	Pr. DREYFUS
Médecine interne	Pr. BEAUMONT
Médecine interne	Pr. HAZARD
Neurologie	Pr. BARBIZET
Pneumologie	Pr. CHRETIEN
Réanimation médicale	Pr. RAPIN
Rhumatologie	Pr. VILLIAUMEY
Urologie	Pr. AUVERT

PROFESSEURS SANS CHAIRES ET PROFESSEURS ASSOCIES

Bactériologie-Virologie	Pr. DUVAL
Biochimie	Pr. ROSA
Dermatologie-Vénérologie	Pr. TOURAINE
Hépto-Gastro-Entérologie	Pr. BADER
Histologie	Pr. CHEVREAU

Néphrologie	Pr. LAGRUE
Pédiatrie	Pr. LEPERCQ
Physiologie	Pr. LAURENT
Psychiatrie	Pr. BOURGUIGNON
Radiologie Thérapeutique	Pr. PIERQUIN

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	Pr. Ag. KENESI
Anatomie pathologique	Pr. Ag. PINAUDEAU
Anesthésiologie	Pr. Ag. HUGUENARD
Biochimie	Pr. Ag. BOIGNE
Biophysique	Pr. Ag. GALLE
	Pr. Ag. HERZBERG
	Pr. Ag. MORETTI
Cardiologie	Pr. Ag. ACAR
	Pr. Ag. VERNANT
Chirurgie générale	Pr. Ag. JULIEN
	Pr. Ag. LATASTE
	Pr. Ag. MEILLIERE
Chirurgie orthopédique et traumatologique	Pr. Ag. BOMBART
Chirurgie plastique	Pr. Ag. GRELLET
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	Pr. Ag. CACHERA
Gynécologie-Obstétrique	Pr. Ag. GAUTRAY
Hématologie biologique	Pr. Ag. SULTAN
Hépto-gastro-entérologie	Pr. Ag. BERTHELOT
	Pr. Ag. FOUET
	Pr. Ag. LE PARCO
	Pr. Ag. LE QUINTREC
	Pr. Ag. CATTAN
Histologie	Pr. Ag. POIRIER
Maladies infectieuses	Pr. Ag. LAFAIX
Médecine interne	Pr. Ag. CACHIN
	Pr. Ag. PORTOS
	Pr. Ag. JACOTOT
Médecine interne et hématologie	Pr. Ag. ROCHANT
Néphrologie	Pr. Ag. WEIL
Neurologie	Pr. Ag. DEGOS
	Pr. Ag. CATHALA

Neuro-chirurgie	Pr. Ag. CARON
Neuro-radiologie	Pr. Ag. HURTH
Ophtalmologie	Pr. Ag. DEBRUN
Parasitologie	Pr. Ag. COSCAS
Pathologie comparée	Pr. Ag. HOUIN
Pédiatrie	Pr. Ag. FRIEDMANN
Pharmacologie	Pr. Ag. BARBET
Physiologie	Pr. Ag. TILLEMENT
Radiologie diagnostique	Pr. Ag. SEROUSSI
	Pr. Ag. FERRANE
	Pr. Ag. VALETTE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Gaston LEPERCQ

Qui nous a fait l'honneur
de présider cette thèse.

En témoignage de notre
reconnaissance et de
notre profond respect.

A Monsieur le Docteur BLATRIX

A Monsieur le Docteur FROMMEL

A Monsieur le Docteur REINERT

qui m'ont guidé dans l'élaboration de ce travail.

OTORRÉE CHRONIQUE ET DÉFICIT ISOLÉ EN IgA

CONTENTS

- INTRODUCTION :

Exploration des déficits immunitaires
Classification

- CHAPITRE I : STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

- . Structure générale
- . Structure primaire des chaînes
- . Les marqueurs allotypiques

- CHAPITRE II : L'IMMUNOGLOBULINE A
STRUCTURE BIOLOGIQUE

- . L'IgA sérique
- . L'IgA sécrétoire
- . Déficits en IgA
- . Anticorps anti-IgA

- CHAPITRE III : OBSERVATION.

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

- EXPLORATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES.
- CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES.

INTRODUCTION

C'est en 1952 que BRUTON décrit l'observation originale d'un garçon de huit ans, présentant des infections récidivantes, pulmonaires, otitiques, parotidiennes et présentant une absence totale de gammaglobulines à l'électrophorèse. Le traitement par injection intramusculaire de gammaglobulines avait entraîné une régression spectaculaire des épisodes infectieux.

Depuis, de nombreux cas de déficits immunitaires ont été décrits, que l'on peut répartir en trois grands groupes (17-18):

- les déficits en immunoglobulines, dont le type est l'agammaglobulinémie congénitale liée au sexe (maladie de Bruton) ;
- les déficits de l'immunité cellulaire isolés (syndrome de Di George) ou associés (agammaglobulinémie et alymphocytose de typ suisse) ;
- les déficits de la phagocytose et de la bactéricidie.

En 1956, les travaux de B. GLICK chez les oiseaux et ceux de WARNER et SZENBERG, de COOPER (11) ont permis de distinguer deux types de lymphocytes :

- lymphocytes T ou thymodépendants,
- lymphocytes B ou bursodépendants,

qui diffèrent par leurs propriétés :

a)- Les antigènes de membrane sont différents : l'immunofluorescence, les marqueurs utilisés en microscopie électronique permettent de les distinguer.

b)- La prolifération des lymphocytes B est stimulée par la phytohémagglutinine et la concavalline, celle des lymphocytes T par certains lipopolysaccharides bactériens.

c)- Les lymphocytes B ont un récepteur pour le complément, lorsque celui-ci est fixé sur des complexes hématies-anticorps antihématies. Les lymphocytes T forment des rosettes avec les globules rouges de mouton, grâce à des récepteurs de très faible affinité.

Ils diffèrent également par leurs fonctions .

- Les réactions d'hypersensibilité de type retardé dépendent des cellules T qui sécrètent des lymphokinines. Les cellules T seraient responsables de l'élimination des cellules tumorales.

- Les immunoglobulines sont synthétisées par les cellules B, mais cette synthèse nécessite la collaboration des cellules T. Il existe cependant des antigènes thymo-indépendants auxquels la cellule B isolée peut répondre par production d'anticorps.

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DES DEFICITS IMMUNITAIRES

(D'après C. FREYCON)

1 - Immunité humorale.

L'examen de dépistage habituel est l'immuno-électrophorèse, complétée par le dosage de chaque immunoglobuline en immunodiffusion radiaire, à l'aide de standards internationaux.

On peut également, surtout lorsque l'on soupçonne un déficit en IgA, doser les immunoglobulines dans les sécrétions salivaires, gastriques, duodénales.

La capacité de synthèse des anticorps est appréciée par le dosage des anticorps circulants vaccinaux (Dt Coq, Polio inactivé, antigènes polysaccharidiques, à l'exclusion des vaccins vivants atténués qui peuvent être dangereux en cas de déficit immunitaire) ou vis-à-vis d'agents infectieux ubiquitaires (antistreptolysines). On peut également étudier les allo-agglutinines du système ABO (habituellement IgM).

2 - Immunité cellulaire.

La numération des petits lymphocytes circulants est complétée par la numération des plasmocytes au niveau de la moelle, des ganglions, de l'amygdale ou la muqueuse rectale.

L'aplasie du thymus peut être détectée radiologiquement chez le nourrisson. L'étude des réactions d'hypersensibilité retardée utilise les tests à la Candidine, à la Tuberculine, à la Streptokinase, Streptodornase ou des réactions de type contact : dinitrofluorobenzène (DNFB) ou dinitrochlorobenzène (DNCB).

In vitro, on étudie le test de transformation lymphoblastique (TTL) qui explore la capacité de prolifération des lymphocytes sanguins en culture sous l'action de divers stimulants (Phytohémagglutinine : PHA ou Pockweed : PWH) par incorporation d'un marqueur isotopique : la thymidine tritiée.

3 - Capacité fonctionnelle du polynucléaire et du macrophage.

Le pouvoir de phagocytose est apprécié par la réduction d'un colorant : le nitrobleu de tétrazolium (NBT). On peut également mesurer l'activité des enzymes leucocytaires (NADH oxydase, glutathion peroxydase, GGPD, myéloperoxydase).

4 - La numération des lymphocytes B et T est possible grâce à l'utilisation de marqueurs (C. GRISCELLI).

= Marqueurs T :

- Formation de rosettes avec les globules rouges de mouton.

- Cytotoxicité obtenue avec un sérum anti-T lymphocytes.

- Réponse proliférative prédominante avec la phytohémagglutinine et la concanavaline.

- Stimulation en culture mixte leucocytaire (CML).

= Marqueurs B :

- Immunoglobulines de surface (immunofluorescence de membrane).

- Formation de rosettes avec les globules rouges sensibilisés en présence de complément.

- Réponse proliférative prédominante avec le mitogène Pockweed ou avec les lipopolysaccharides.

o o

CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES CONGENITAUX

1°- Les déficits en immunoglobulines.

a)- L'agammaglobulinémie congénitale liée au sexe (maladie de Bruton) est caractérisée par un déficit en plasmocytes et en immunoglobulines portant sur les cinq classes d'immunoglobulines avec immunité cellulaire intacte.

b)- L'hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson, par retard de maturation, régresse habituellement en 10 à 15 mois.

c)- Les déficits dissociés en immunoglobulines

- Le déficit isolé en IgA est fréquent (1/1000 de la population normale). Il est parfois associé à une délétion du chromosome 18 et fréquemment à des manifestations auto-immunes.

- Les déficits à expression variable, très fréquents, portent sur une ou plusieurs classes d'immunoglobulines : le plus souvent, déficit en IgG et IgA avec élévation de IgM.

2°- Les déficits de l'immunité cellulaire.

- L'agammaglobulinémie type suisse (GLANZMAN et RINIKER, 1952) présente un déficit global portant à la fois sur l'immunité humorale et cellulaire,

absence d'immunoglobulines sériques et absence de prolifération des lymphocytes en présence de PHA (TTL négatif).

- Le syndrome de Di George (1964) est un déficit pur de l'immunité cellulaire, le taux des immunoglobulines est normal, le TTL négatif.

- Le syndrome de Wiscott-Aldrich est un déficit immunitaire partiel qui se transmet selon un mode récessif lié au sexe. Il se caractérise par une diminution du taux sérique des IgM avec IgA normales ou augmentées, avec atteinte de l'immunité cellulaire, mais TTL habituellement normal.

- L'ataxie télangiectasique (Madame Louis BAR, 1941) est une affection récessive autosomique qui associe un déficit en IgA et IgE et un déficit d'apparition progressive de l'immunité cellulaire.

CLASSIFICATION DES SYNDROMES DE DEFICIT IMMUNITAIRE

	IMMUNITE CELLULAIRE (Cellules T)	IMMUNITE HUMORALE (Cellules B)
Aplasie thymique	Nulle	Normale
Déficit combiné sévère (Type Suisse Di George)	Nulle ou très déprimée	Nulle ou très déprimée
Maladie de Bruton	Normale	Très déprimée
Hypogammaglobulinémie à expression variable	Atteinte par- tielle	Atteinte par- tielle
Déficit isolé en IgA	Normale	Atteinte par- tielle
Wiskott Aldrich	Atteinte par- tielle	Atteinte par- tielle
Ataxie télangiectasique	Atteinte par- tielle	Atteinte par- tielle

C h a p i t r e I

STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

On peut définir, avec HEREMAN (27), les immunoglobulines comme des protéines d'origine animale ayant des propriétés anticorps, auxquelles il faut adjoindre certaines protéines qui leur sont apparentées par leur structure chimique et antigénique.

Outre les cinq classes d'immunoglobulines actuellement connues (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), on range parmi les immunoglobulines les paraprotéines myélomateuses, les protéines de Bence-Jones, les subunités des immunoglobulines produites à l'état naturel.

Ainsi définies, les immunoglobulines constituent un groupe très hétérogène, tant en ce qui concerne leurs propriétés physico-chimiques que leur structure antigénique. Leur mobilité électrophorétique s'étend des α_1 -globulines aux γ -globulines.

En dépit de leur hétérogénéité, les immunoglobulines présentent une analogie de structure remarquable : toutes possèdent une structure de base à quatre chaînes polypeptidiques, sur lesquelles se trouvent des déterminants antigéniques communs qui permettent de les classer (RIVAT et coll. (42)).

La spécificité des immunoglobulines s'exerce à trois niveaux :

- l'isotypie est une spécificité d'espèce: elle définit les classes et les sous-classes ;
- l'allotypie est une spécificité propre à certains individus d'une même espèce ;
- l'idiotypie est le reflet de la conformation moléculaire spécifique d'un site anticorps donné.

En 1964, l'Organisation Mondiale de la Santé a mis au point une terminologie internationale qui répartit les immunoglobulines en cinq classes en fonction de leurs caractères physico-chimiques et immunologiques.

(Voir Tableau ci-après).

	IgG ou IgG	IgA ou A	IgM ou M	IgD ou D	IgE ou E
Index de précipitation normal (mg/ml) : — moyen — extrêmes	11,7 6,5 - 17	2,2 1-4 7 S (+ polymères 9 à 17 S)	1,2 0,5 - 2,2	0,025 0,003 - 0,14	0,0003 0,0001 - 0,0014
Formule moléculaire Glucides totaux (mg p. 100) Formule moléculaire	2-3 $\gamma^2 \times 2$ ou $\gamma^2 \times 2$ +	5-10 $\alpha 2 \times 2$ ou $\alpha 2 \times 2$	8-12 ($\mu 2 \times 2$) 5 ou ($\mu 2 \times 2$) 5	11 $\delta 2 \times 2$ ou $\delta 2 \times 2$	10 $\delta 2 \times 2$
Allotypes Gm Demi-vie (jours) Synthèse Distribution intravasculaire (%) Sécrétions exogènes Fixation du C	24 (sauf IgG 3) 42 44 (sauf IgG 4)	6 21 40	5 4 70	3 0,4 73	?

PRINCIPAL

SELIGMANN et KLEIN

L'analyse structurale des immunoglobulines a pu être réalisée grâce à l'étude de populations homogènes d'Ig comme celles du myélome ou de la macroglobulinémie. Les mieux connues sont les IgG, en raison de leur concentration sérique élevée et de la facilité avec laquelle on les obtient à l'état purifié.

I - STRUCTURE GENERALE.

C'est en 1959 qu'EDELMAN et PORTER ont décrit la structure de base des immunoglobulines. EDELMAN, par réduction des ponts disulfure en l'absence d'urée, alkylation et gel filtration, a pu établir que la molécule d'IgG était constituée de deux chaînes lourdes (chaînes H) à poids moléculaire de 50.000 environ et de deux chaînes légères (chaînes L) à poids moléculaire de 23.000 environ.

Les chaînes légères se retrouvent dans toutes les immunoglobulines et se répartissent en deux types : Kappa et Lambda.

La chaîne lourde est propre à chaque classe d'immunoglobuline. PORTER, chez le lapin, puis FRANKLIN, chez l'homme, ont hydrolysé la molécule d'IgG par la papaïne et, après séparation par chromatographie sur carboxyméthylcellulose, ont obtenu trois fragments : les fragments I et II (antigen binding fragment = Fab) possédaient chacun un site vis-à-vis de l'antigène ; le fragment III (fragment cristallisable = Fc) supportait la majorité des propriétés antigéniques de la molécule.

Le fragment Fab est constitué d'une chaîne légère et d'une partie de la chaîne lourde (Fd), l'ensemble ayant une activité d'anticorps monovalent ; le reste de la chaîne lourde (Fc) est dépourvu d'activité anticorps, mais il possède le site de fixation du complément, le site de réactivité avec le facteur rhumatoïde, le site de fixation à la peau

et la configuration moléculaire responsable du passage transplacentaire (pour les IgG seulement).

La digestion par la pepsine permet d'obtenir un fragment Fab₂ qui a des propriétés d'anticorps divalent et un fragment Fc morcelé en plusieurs fragments.

Cette structure en Y a été confirmée par l'observation au microscope électronique de molécules IgG (VALENTINE et GREEN, 1967).

II - STRUCTURE PRIMAIRE DES CHAINES

1°)- Structure des chaînes légères.

Les chaînes légères constituent le dénominateur commun de toutes les classes d'immunoglobulines. Elles sont de deux types, Kappa et Lambda, mais les deux chaînes légères d'une molécule donnée sont identiques.

L'étude des protéines de Bence-Jones, homogènes, dans certains myélomes ont permis de déterminer la séquence des 214 acides aminés qui les composent.

Chaque chaîne légère peut être divisée en deux régions d'égale longueur (soit 107 acides aminés).

- La partie C terminale est constante, à deux exceptions près : l'acide aminé 191 de la chaîne Kappa, qui définit les marqueurs allotypiques du système Inv, soit une leucine (Inv 1,2), soit une valine (Inv 3) ;

l'acide aminé 190 de la chaîne Lambda peut être, soit l'arginine (spécificité isotypique (OZ -), soit la lysine (spécificité



STRUCTURE DE LA MOLECULE D'IgG

(D'après SELICKMAN et KLEIN)

isotypique (OZ +)).

- La partie N terminale est au contraire extrêmement variable d'une protéine à l'autre. Il existe cependant des séquences constantes qui permettent de déterminer des sous-classes de chaînes Kappa et Lambda.

2°)- Structure des chaînes lourdes.

Les chaînes lourdes sont spécifiques de chaque classe d'immunoglobulines. Elles comportent 440 acides aminés environ, que l'on peut également répartir en deux fragments :

- le fragment N terminal du segment Fd est variable et constitue avec le segment variable de la chaîne légère le site anticorps ;

- le fragment constant C terminal porte les déterminants isotypiques et allotypiques des quatre sous-classes d'IgG.

Au total, une chaîne lourde est constituée de quatre segments de 110 acides aminés. Le quart N terminal, variable d'une molécule à l'autre et analogue d'une sous-classe à l'autre, porte la spécificité idiotypique ; les trois-quarts carboxy-terminaux sont constants pour chacune des quatre sous-classes, à l'exception des marqueurs allotypiques.

3°)- Les ponts disulfure

sont de deux types :

- Les ponts intercaténaires unissent les chaînes lourdes aux chaînes légères et les chaînes lourdes entre elles par une liaison covalente. D'autres liaisons non covalentes (liaisons hydrogènes, hydrophobes, électrostatiques, dipolaires) unissent les chaînes lourdes entre elles.

- Les ponts intracaténaires déterminent la formation de boucles de 56 acides aminés. La destruction de ces ponts altère la spécificité antigénique de la molécule.

III - LES MARQUEURS ALLOTYPQUES.

On appelle marqueur allotypique un facteur antigénique présent chez un certain nombre d'individus de la même espèce et se transmettant selon le type mendélien.

On connaît actuellement quatre systèmes de groupes sériques portés par les immunoglobulines :

1°)- Le système Inv a été décrit par ROPARTZ et coll. en 1960. Il comporte trois spécificités pouvant déterminer cinq phénotypes.

Les facteurs Inv sont situés sur les chaînes légères Kappa et sont donc communs aux cinq classes d'immunoglobulines.

2°)- Le système Gm a été découvert en 1956 par GRUBB et LAURELL (26).

On connaît actuellement 24 facteurs, situés exclusivement sur les chaînes lourdes gamma, spécifiques du IgG.

3°)- Le système ISF, décrit par ROPARTZ en 1965, ne comporte qu'un seul allotype ISf I localisé sur le Fc des gamma G I.

4°)- Le système Am comporte deux marqueurs allotypiques AmI, Am2 qui sont portés par les chaînes lourdes α_2 des IgA.

5°)- Haploïdie fonctionnelle : chez un individu hétérozygote, aucune molécule ne porte simultanément les deux spécificités.

Par exemple, chez un individu Inv I,3 , certaines chaînes Kappa sont Inv I, d'autres sont Inv 3, aucune n'est Inv I,3. Chaque immunocyte, biologiquement diploïde, se comporte comme un élément haploïde.

CONCLUSION

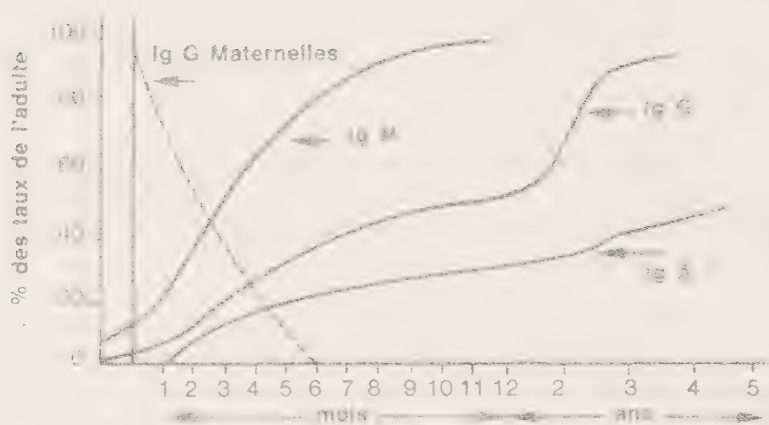
Malgré leur hétérogénéité, les immunoglobulines présentent des analogies de structure importantes, en particulier au niveau de leurs chaînes légères qui sont communes à toutes les classes d'immunoglobulines.

Chaque molécule est constituée de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, chacune de ces chaînes étant formée d'un fragment constant et un fragment variable.

La spécificité anticorps d'une immunoglobuline est déterminée par la structure primaire du fragment N terminal des chaînes H et L.

Cette structure primaire induit secondairement la structure tertiaire de cette extrémité dont la dénaturation par réduction des ponts disulfure fait disparaître les propriétés antigéniques.

Cependant, les deux chaînes H et C participent à l'activité anticorps : la coopération structurale des deux chaînes donne au site anticorps la conformation la mieux adaptée à l'antigène et détermine la force de son affinité de liaison.



TAUX DES DIVERSES IMMUNOGLOBULINES SÉRIQUES
CHEZ LE NOUVEAU-NÉ, LE NOURRISSON ET L'ENFANT

(D'après D. HUREZ)

Chapitre II

IMMUNOGLOBULINE A

STRUCTURE ET RÔLE BIOLOGIQUE

LES ANTICORPS ANTI IgA

Les IgA sont, du point de vue de leur concentration sérique, le deuxième groupe d'immunoglobulines humaines ; mais surtout, elles ont l'intérêt considérable d'être présentes dans les sécrétions à des taux beaucoup plus importants que les autres immunoglobulines.



Fig. 1

Taux comparés des immunoglobulines A, G et M dans les sécrétions biologiques : sérum, sécrétions internes et externes

(D'après D. FROMMEL)

L' IgA sérique et l'IgA sécrétoire diffèrent tant par leur structure que par leur rôle biologique.

I L'IgA SÉRIQUE.

1°) - Structure.

Absente à la naissance (L'IgA maternelle ne traverse pas la barrière placentaire), elle apparaît vers la quatrième semaine, pour atteindre 2 à 3 mg/ml chez l'adulte, ce taux n'étant atteint que vers la quinzième année (30 % à 1 an, 50 % à 5 ans).

La molécule a un poids moléculaire de 160.000 et une constante de sédimentation de 7 S. Elle peut se polymériser en complexes de 9 S à 17 S.

La structure de base est une structure à quatre chaînes, comme celle de l'immunoglobuline G précédemment décrite :

- deux chaînes légères, soit Kappa, soit Lambda ;
- deux chaînes lourdes, qui portent un résidu cystéinyl C terminal qui facilite leur association à d'autres protéines et leur polymérisation.

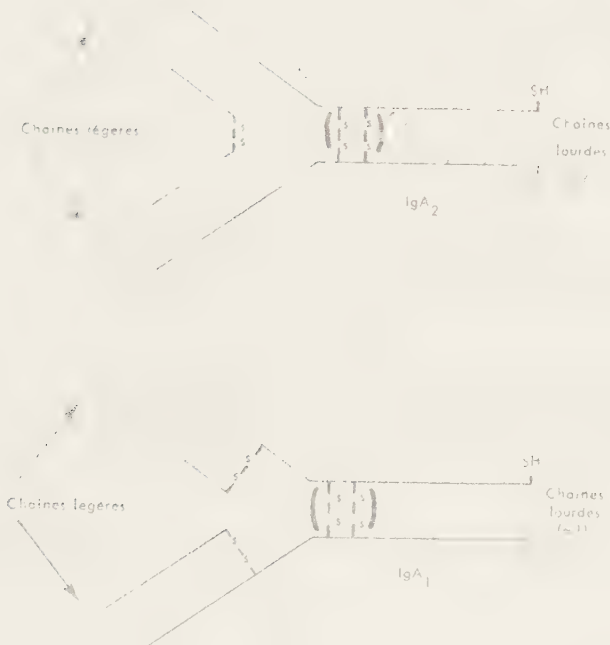
Les chaînes lourdes sont appelées chaînes et se répartissent en deux groupes déterminant deux sous-classes d'IgA.

Les IgA₁ (deux chaînes α_1) représentent 93 % des IgA sériques. Les chaînes légères sont réunies aux chaînes lourdes par des liaisons covalentes, comme pour les autres classes d'Immunoglobulines.

Les IgA₂ (deux chaînes α_2) représentent 7 % des IgA sériques. Les chaînes légères sont dimérisées et ne sont associées aux chaînes lourdes que

par des liaisons non covalentes.

On connaît un marqueur allotypique Am2, spécifique des chaînes α_2 et lié au système Gm. De rares molécules d'IgA₂ ont cependant des chaînes légères associées aux chaînes lourdes par un pont disulfure et sont Am2 - (VYAS et FUDENBERG (49)), ce qui suggère que la région où s'établit ce pont est importante dans l'expression de l'allotype.



SCHEMA DES DEUX SOUS-CLASSES D'IgA

(D'après SELIGMANN)

2°)- Rôle biologique.

= Rôle du fragment Fab.

La molécule d'IgA sérique est un anticorps et, de ce fait, participe à la défense immunitaire de l'organisme au même titre que les autres immunoglobulines. Leur activité est particulièrement importante vis-à-vis des antigènes des groupes sanguins Rhesus, Lutheran B, A et B et vis-à-vis de certains antigènes bactériens ou viraux (myxovirus, influenza et para-influenza, virus poliomyélitique, écho).

Le pourcentage intravasculaire des IgA sériques est de 50 % environ.

La synthèse quotidienne d'IgA sérique est de l'ordre de 20 mm/kg de poids, soit environ 40 % de la production d'immunoglobulines de l'adulte.

= Rôle du fragment FC.

- Le fragment FC ne fixe pas le complément, du moins selon la séquence C₁ - C₉ (une activation par le proactivateur de C₃ serait possible).

- Il n'y a pas de passage transplacentaire des IgA maternelles. Cependant, la présence d'IgA en quantité importante dans le lait permet une protection efficace des muqueuses digestives du nourrisson.

- Les anticorps de type IgA ne se fixent pas sur les tissus.

II - L'IgA SECRETOIRE.

L'IgA sécrétoire est la principale immunoglobuline présente dans les sécrétions (salive, larmes,

sécrétions bronchiques, liquides gastro-intestinaux, urine) où elle joue un rôle considérable dans la défense immunitaire des muqueuses (2, 6, 10).

1°) Structure

L'IgA sécrétoire a un poids moléculaire de 400.000 et un coefficient de sédimentation de II S.

Elle est formée par deux unités 7 S dimérisées, réunies par des liaisons covalentes et par des liaisons non covalentes à une molécule appelée pièce sécrétoire (TOMASI (46), COLLINS-WILLIAMS (14)).

La pièce sécrétoire est une glycoprotéine riche en sucres (9 %) qui n'a aucune relation ni structurale ni génétique avec les immunoglobulines.

On la retrouve en quantité importante dans les sécrétions des sujets agammaglobulinémiques ou présentant une ataxie téléangiectasique.

La pièce sécrétoire n'est pas sécrétée par les plasmocytes, mais par les cellules épithéliales des muqueuses elles-mêmes. (Cf. Schéma 38 bis)

Elle jouerait un rôle essentiel dans le transport des molécules d'IgA vers la lumière des canaux excréteurs des glandes exocrines et vers les cavités naturelles. Elle joue également un rôle de protection de l'IgA vis-à-vis des enzymes protéolytiques ou des modifications des pH. (Cf. Schéma 38 ter).

Récemment, MORISSON et KOSHLAND, FINE et CALL ont décrit un polypeptide appelé chaîne J, qui unit les unités tétracaténales d'IgA 7 S entre elles. La chaîne J serait synthétisée par le plasmocyte. (Cf. Schéma 38-3).

2°)- Rôle biologique.

Les anticorps de type IgA jouent un rôle considérable dans la défense anti-bactérienne au niveau des muqueuses respiratoires, digestives, urogénitale (BELLANTI (8)).

En effet, les muqueuses sont recouvertes par un film de mucus très riche en IgA sécrétoire qui sont essentiellement synthétisées localement par les lympho-plasmocytes de la sous-muqueuse (CRABBE et coll. (18)).

Les expériences de BESREDKA, en 1919, avaient déjà montré qu'il n'existe pas de parallélisme entre le taux sérique des anticorps et l'immunité loco-régionale d'animaux immunisés par des entérobactéries atténuées.

La caractérisation des anticorps présents sur les muqueuses et les sécrétions externes a été réalisée vers 1960 par GUGLER, HANSON, TOMASI (47). Il s'agit presque exclusivement d'anticorps IgA de type sécrétoire.

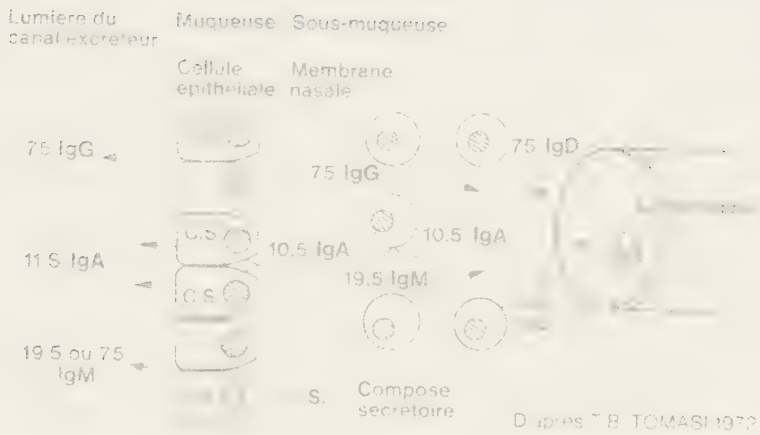
Les études de OBRA et coll. (1969) sur la vaccination antipoliomyélitique et celle de TOMASI (1970) sur les virus influenza ont bien montré la prédominance de l'immunisation locale sur l'immunisation systémique.

Si on compare la réponse à une immunisation anti-poliomyélitique par le vaccin tué (Salk ou Lépine) par voie orale avec virus atténué (Sabin), on constate que la réponse sérique est analogue dans les deux cas. Par contre, le dosage des anticorps spécifiques dans les sécrétions naso-pharyngées, duodénales, coprologiques, ne montre de réaction locale qu'avec le seul vaccin vivant. Lors d'une vaccination de rappel, le vaccin inactivé n'entraîne une réponse anamnétique qu'au niveau sérique, tandis que l'administration per os du vaccin atténué détermine une remontée du titre des



IgA EXOCRINE

(D'après D. HUREZ)



CELLULES PRODUCTRICES D'IMMUNOGLOBULINES

AU NIVEAU DE L'INTÉSTIN

(D'après T.B. TOMASI)



STRUCTURE DE L'IG A SECRETOIRE

(D'après D. FROMMEL)

anticorps, aussi bien sérique que sécrétoire.

Cela permet d'expliquer la persistance de virus poliomyélitique sur les muqueuses de sujets vaccinés par le vaccin inactivé.

Des constatations analogues ont été faites avec les virus de la rougeole de l'hépatite épidermique, des virus Echo chez des sujets présentant une immunité locale défailante.

(Cf. Tableau ci-après)

SCHEMA DE L'IMMUNISATION LOCALE ET GENERALE

(D'après D. FROMMEL)

MECANISMES DE DEFENSE		CONSEQUENCES
PREMIER CONTACT AVEC VIRUS		
A)-	VIRUS	
Synthèse d'anticorps in situ	Replication dans la muqueuse (porte d'entrée)	Maladie localisée Immunité humorale facultative
B)-	VIRUS	
Immunité locale	Replication au lieu d'entrée + passage	Maladie localisée
Synthèse d'anticorps dans les organes lymphoïdes périphériques	Virémie Replication dans les tissus périphériques	Maladie systémique Immunité humorale ou cellulaire durable
DEUXIEME CONTACT AVEC VIRUS		
C)-	VIRUS	
Immunité locale préexistante	Pas de replication	Pas de maladie ni localisée ni systémique
Immunité générale non sollicitée		Réaction anamnétique
D)-	VIRUS	
Immunité locale préexistante absente ou insuffisante	Replication au lieu d'entrée + passage	Maladie localisée Pas de maladie systémique Réaction anamnétique
Immunité générale préexistante		

III - DEFICITS EN IgA.

1°)- Déficits isolés en IgA.

Quatre critères doivent être réunis pour que l'on puisse parler de déficit isolé en IgA (AMMANN et HONG) (3) :

- Taux d'IgA sérique inférieur à 0,05 mg/ml de sérum.
- Absence de déficit des autres immunoglobulines IgG, IgM, IgD ou IgE.
- Immunité cellulaire normale.
- Production d'anticorps humoraux normale.

L'incidence des déficits en IgA, étudiée récemment par FROMMEL et GRISCELLI dans une population de donneurs parisiens, est de 1/3.000. COLLINS et WILLIAMS (16) ont dénombré 27 déficits isolés en IgA sur une population scolaire de 9.691 enfants.

L'expression clinique de ces déficits est variable et peut se répartir en trois groupes :

- Le premier groupe est représenté par des sujets bien portants (environ 30 % des cas) : 10 sujets sur 27, dans la statistique de COLLINS. Chez la plupart de ces sujets, on observe une augmentation compensatrice des IgM et des IgG.

- Le deuxième groupe est constitué par des sujets ayant des manifestations cliniques :

- . infections sino-pulmonaires récurrentes,
- . infections digestives, parasitoses,
- . infections oculaires, vaginales, etc.

CRABBE et HERMANN (18) ont montré les relations qui existent entre le déficit en IgA et les syndromes de malabsorption digestive. Les déficits en IgA s'accompagnent fréquemment d'anomalies histo-

logiques au niveau des microvillosités pouvant aller jusqu'à la destruction complète de ces microvillosités, comme on en voit dans la maladie caeliacque. Cependant, de nombreux sujets présentant une atrophie villositaire ont des taux d'IgA sérique et sécrétoire normaux. Il pourrait s'agir, dans ces cas, d'une insuffisance fonctionnelle de la défense immunitaire locale.

La particulière fréquence des maladies auto-immunes chez les sujets porteurs d'un déficit en IgA a été soulignée par FRASER (21) et par HONG R. et AMMANN Aj. (29). Les maladies auto-immunes les plus fréquemment associées à un déficit en IgA sont, par ordre décroissant, l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la thyroïdite, l'anémie pernicieuse, l'hémosidérose pulmonaire. Leur incidence serait du 1/10.000e.

L'insuffisance de la barrière immunologique au niveau des muqueuses pourrait permettre la pénétration d'antigènes animaux présentant des réactions croisées avec les protéines de l'organisme, ou d'antigènes d'origine épithéliale normalement excrétés dans la lumière des canaux sécréteurs.

(Cf. Schéma ci-après).

- Le troisième groupe est représenté par les sujets chez lesquels le déficit en IgA s'accompagne d'une anomalie chromosomique (2 à 3 % des cas). Il s'agit le plus souvent d'une délétion portant sur le chromosome 18.

2°)- Déficits associés.

Les déficits en IgA sont associés à un déficit global de toutes les immunoglobulines dans la maladie de Bruton et dans les hypogammaglobulinémies à expression variable. Dans l'ataxie télangiectasique, elle est associée à un déficit en IgG.



MÉCANISME DE DÉVELOPPEMENT DES ANTICORPS AUTO-IMMUNS
DANS LES DÉFICITS ISOLÉS EN IgA

(D'après HONG et AMMAN)

L'association d'un déficit en IgA, dans certains myélomes à IgG ou dans certains cas de lymphome méditerranéen (SELIGMANN), suggère un déficit enzymatique dans la synthèse des IgA au niveau du plasmocyte.

IV - ANTICORPS ANTI IgA.

La formation d'anticorps anti IgA est induite par l'introduction dans l'organisme d'IgA sous forme de dérivés sanguins (sang total, plasma, gammaglobulines, culot plaquettaire, etc...).

Ces anticorps apparaissent non seulement chez les sujets porteurs d'un déficit en IgA, mais aussi chez des sujets ayant un taux sérique d'IgA normal. Il faut donc admettre que, dans ce cas, l'anti IgA est dirigé contre des allotypes d'IgA que le sujet ne possède pas (VYAS et FUDENBERG (50)). Les anti-IgA pourraient également apparaître dans de rares cas d'iso-immunisation foeto-maternelle.

On distingue deux types d'anti-IgA :

- les anti-IgA de classe agglutinent l'ensemble des hématies sensibilisées par des IgA monoclonales, ces réactions pouvant être inhibées par toutes ces IgA homogènes ou par les sérums d'individus normaux.

On ne les trouve que chez des sujets ayant un déficit total en IgA.

- les anti-IgA à spécificité limitée, au contraire, n'agglutinent qu'un nombre limité des protéines d'un panel et ne sont inhibées que par la protéine autologue.

Ils peuvent apparaître chez des sujets ayant un taux sérique normal d'IgA.

Les anticorps anti-IgA sont, en règle générale,

des immunoglobulines G, parfois des IgM. Ils sont présents dans environ 40 % des déficits en IgA (AMMANN et HONG (3)).

Des anticorps dirigés spécifiquement contre chaque classe d'IgA ont été décrits par KUNKEL et coll., ainsi que des anticorps spécifiquement dirigés contre les chaînes Kappa ou Lambda avec une particulière fréquence chez les sujets ayant reçu des gammaglobulines (12).

La présence d'anticorps anti-immunoglobulines est à l'origine de nombreux accidents anaphylactiques consécutifs à l'injection par voie parentérale de sang ou de dérivés sanguins (9, 36, 42, 45).

Dans ces conditions, l'administration de gammaglobulines ou de plasma qui ont été proposés dans le traitement des déficits en IgA (39) est dangereuse chez les sujets porteurs d'anticorps anti-Ig.

Lorsque des transfusions sont indispensables, elles doivent être faites avec des globules rouges déplasmatisés et lavés.

DEFICIT SELECTIF EN IgA

(IgA sérique $< 0,05$ mg/ml)

Fréquence

1/500 - 1/3000

Génétique

Autosomal récessif ? Mutations ?

Type I

Bien toléré

Compensation avec hyper IgM et hyper IgG

Type II

Expression clinique (env. 250 observations) ;

-hyper IgM et hyper IgG réactionnelles ;

-association avec hypo IgD, hypo IgE ?

-association avec déficit partiel d'immunité cellulaire ?

Infections sino-pulmonaires ;

Infections digestives, parasitoses

Infections oculaires, vaginales, etc. ;

Déficit d'immunité locale = porte d'entrée pour développement de réactions auto-immunes ;

PCE, LED, cirrhose, thyroïdite, hémossidérose pulmonaire, candidose, développement d'anticorps anti-protéines (lait, IgA).

Type III :

associé avec anomalies chromosomiques.

Chapitre III

CASE REPORT

L'observation que nous rapportons est celle d'un garçon de 5 ans, présentant un retard psychomoteur et staturo-pondéral important, et chez lequel on a découvert un déficit isolé en IgA sérique et sécrétoire dont la principale manifestation clinique est une otorrhée chronique intarissable.

I - HISTOIRE DE LA MALADIE.

Jean-Pierre F... est né le 2 Mars 1969, au terme de 7 mois et demi.

- Poids de naissance : 2.310 g.
- Taille : 43 cm.
- Périmètre crânien : 29 cm.
- APGAR : 10/10
- Recherche de phénylcétonurie : négative.

Il est mis en couveuse du 2-3-1969 au 17-3-1969.

Poids de sortie : 2.925 g.

Il est ensuite placé en Centre de prématurés, puis en pouponnière et, à l'âge de six mois, mis en nourrice, sa mère célibataire l'ayant abandonné.

A l'âge de 7 mois, il présente une otite moyenne bilatérale à entérocoques qui sera suivie de nombreuses récides. Il recevra à plusieurs reprises de fortes doses d'antibiotiques, puis des injections répétées de gammaglobulines intramusculaires et enfin des corticoïdes. Il subit de nombreuses paracentèses, une adénoïdectomie et, le 29-5-1970, une antrotomie gauche.

En dépit de ce traitement, s'installe une otorrhée tubaire gauche chronique dans laquelle on identifie successivement un colibacille, un staphylocoque, un protéus, un pyocyanique, et qui persisteront malgré les traitements antibiotiques locaux et généraux répétés. Il s'y associe une sinusite maxillaire bilatérale et une diminution de la transparence des cellules ethmoïdales, à la radiographie. Par contre, on ne note que de rares épisodes d'infection pulmonaire et un seul épisode de diarrhée à colibacilles.

Simultanément, s'installe un retard du développement staturo-pondéral et psycho-moteur.

	POIDS	TAILLE	AGE MENTAL	AGE OSSEUX
Naissance	2.310 g	43 cm		
16 mois	7.600 (-2DS)	72 (- 2DS)	9 mois	7 mois
3 ans 7 mois	10.600 (-2DS)	89 (- 3DS)	12 mois	12 mois
4 ans 3 mois	10.980 (-3DS)	90,5 (-3DS)	18 mois	18 mois

Sur le plan staturo-pondéral, le retard semble persister à - 3 DS pour le poids et la taille.

En ce qui concerne le développement psycho-moteur, le retard est probablement majoré par l'hos-

pitelisme et par la surdité.

II - EXAMEN CLINIQUE.

A l'examen, on note

- l'absence de lobule auriculaire ;
- une syndactylie des 2e et 3e orteils ;
- mais les dermatoglyphes sont normaux, il n'y a pas de pli palmaire ;
- le squelette est normal cliniquement et radiologiquement ;
- l'examen neurologique est normal et, si la démarche est un peu hésitante, avec élargissement du polygone de sustentation, il n'y a pas véritablement d'ataxie ;
- l'examen viscéral est normal ;
- l'examen oculaire est normal, en particulier pas de télangiectasies conjonctivales.

A noter cependant une perméabilité anormale des vaisseaux rétinien à l'épreuve à la fluorescéine.

III - VACCINATIONS.

- Variole : le 30-8-1969, avec succès.

- B.C.G. : le 14-12-1970.

Réactions tuberculiques

+++ le 15-2-1971

+ le 23-5-1973

- Antipolio buccal : 14-10-1970 / 14-11-1970 /
14-12-1970.

- D.T. : 15-10-1970 / 29-10-1970 / 12-11-1970.

IV - EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Le bilan biologique n'a pas permis de déterminer l'étiologie du retard staturo-pondéral et psycho-moteur.

- Caryotype 46 xy sans anomalie chromosomique décelable.
- Radiographie du crâne normale.
- Electro-encéphalogramme normal pour l'âge.
- Chromatographie des acides aminés normale.
- Cholestérol : total 1,85 g
 estérifié 1,37 g
- Fixation thyroïdienne normale.
- SHT et épreuve à l'ornithine normales.
- Amino-acidurie négative.
- Recherche de mucopolysaccharides dans les urines, négative.
- Test à la sueur négatif.
- Electrophorèse des protéines
 - Albumine 57 %
 - γ -globulines 3 %
 - α_1 -globulines 12 %
 - β_2 -globulines 18 %
 - γ -globulines 18 %
- Myélogramme normal.

V - BILAN IMMUNOLOGIQUE.

En Juin 1970, devant la persistance de l'otorrhée, une immuno-électrophorèse a été pratiquée

qui serait normale. Mais le 22 Juin 1972, une nouvelle immuno-électrophorèse permet de détecter l'absence d'IgA.

Le dosage des immunoglobulines en immuno-diffusion donnera les résultats suivants :

= Dans le sérum :

	Jean-Pierre F...	Normale (enfants de 2 à 5 ans)
IgA	Traces indosables	93 $\pm$ 27 mg / 100 ml
IgG	1500 mg / 100 ml	929 $\pm$ 228 mg / 100 ml
IgM	47 mg / 100 ml	56 $\pm$ 18 mg / 100 ml

= Dans la salive : Absence d'IgA décelable.

= Dans le tube digestif :

	SUC GASTRIQUE	SUC DUODENAL	FECES
IgA	1,8 mg/100 ml	1,8 mg/100 ml	2 mg / 100 ml
IgG	12 mg / 100 ml	16,6 mg/100 ml	5 mg / 100 ml

ce qui permet de conclure à un déficit profond et isolé en IgA sérique et sécrétoire, avec une augmentation modérée des IgG.

L'étude des principaux anticorps sériques a donné des taux normaux :

- Antidiphtérie : 1/40

- Antitétanos : 1/10
- Antipolio. : Type I 1/80
Type 2 1/40
Type 3 1/10
- Anti-lait : Antigliadine = 0
Lactalbumine 1/16
Lactoglobuline 1/4
Caséine 1/4
Soja = 0

La recherche de maladie auto-immune s'est avérée négative :

Rosettes rhumatoïdes : 4 o/oo (négatif)
Waller-Rose : négatif.

Anticorps antithyroïdiens :

- Hémagglutination passive : négative
- Précipitation en gélose : négative

Anticorps anti-organes

- Antinucléaires : négatif
- Antimitochondries : négatif
- Anti muscle lisse : négatif
- Anti-estomac : négatif

Anticorps anti-DNA : négatif.

Test de réduction du nitro-bleu de tétrazolium :

Jean-Pierre F. : 13 %
Témoin : 82 % Résultat normal

Recherche d' α_1 -foeto-protéines négative.

Test de transformation lymphoblastique en présence de PHA (par incorporation de thymidine tritiée)

Témoin : CPM = 0,16

PHA	100 mg/ml	CPM : 3,5
PHA	100 mg/ml	CPM : 5,2
PHA	200 mg/ml	CPM : 6

L'incorporation sous PHA est comprise entre 20 et 30 fois le témoin.

A dose double de PHA, elle est 35 fois supérieure.

Réponse normale par rapport aux témoins du même âge.

- Etude de la muqueuse jéjunale en immunofluorescence :

	Jean-Pierre F..	Témoins (2 à 5 ans)
Cellules à IgA	139 / mm ³	1401 / mm ³
Cellules à IgM	1848 / mm ³	366 / mm ³

On constate une diminution très importante des cellules à IgA par rapport au témoin et une augmentation compensatrice des cellules à IgM.

La recherche d'anticorps antiglobuline par hémagglutination passive a permis de mettre en évidence un anticorps anti-IgA sérique à spécificité limitée :

Anti-IgG : négatif

Anti-IgA : présent, limité à I immunoglobuline

Anti-IgM : négatif

Anti-Kappa : positif faible

Anti-Lambda : négatif.

VI - BILAN DIGESTIF.

Etant donné la particulière fréquence des manifestations digestives dans les carences immunitaires, un bilan digestif a été pratiqué, qui ne montre pas de syndrome de malabsorption.

La recherche de pus dans les selles est négative. La coproculture est restée négative. L'examen parasitologique des selles a montré une lambliaose et s'est négativé après traitement par le métronidazole.

L'examen radiologique du grêle montre un transit lent, mais l'aspect radiologique de la muqueuse est normal.

Les examens endoscopiques : fibroscopie et rectoscopie, ont montré une muqueuse gastrique, duodénale et rectale normale.

La biopsie intestinale n'a montré que de discrètes altérations histologiques

- aspect un peu large et parfois trop court des villosités ;

- hypercellularité du chorion qui est riche en plasmocytes.

VIII - ENQUETE FAMILIALE.

Cette enquête est rendue difficile par l'abandon maternel. On apprend toutefois que Jean-Pierre a une soeur, née le 27 Juillet 1967, et qui présente également un retard staturo-pondéral à - 2 DS pour le poids et la taille, et un retard psycho-moteur considérable.

Cette enfant présente un décollement de réti-

ne complet de l'oeil gauche et des opacités cristalliniennes. L'oeil droit est normal. Il n'y a pas de téléangiectasie.

L'examen somatique est normal.

L'immuno-électrophorèse ne montre pas de carence immunitaire sérique.

Le caryotype est normal.

CONCLUSION

Jean-Pierre est un enfant de cinq ans, présentant une otorrhée désespérément chronique, un retard de développement staturo-pondéral et psychomoteur important, chez qui on a découvert un déficit isolé en IgA sérique et sécrétoire avec présence d'un anticorps anti-IgA.

On ne note ni maladie auto-immune ni syndrome de malabsorption.

La soeur de Jean-Pierre présente également un retard staturo-pondéral et psychomoteur, mais pas de déficit immunologique.

Sur le plan thérapeutique, la présence d'un anticorps anti-IgA contre-indique formellement l'administration de gammaglobulines, en raison du risque de choc anaphylactique.

LE DÉFICIT EN IgA

De tous les déficits immunitaires congénitaux actuellement connus, le déficit en IgA est certainement le plus fréquent, puisque son incidence dans la population générale est de 1/700 à 1/3000. Il faut noter à ce sujet que l'absence d'IgA est physiologique dans les premières semaines de la vie, ce défaut de maturation pouvant se prolonger jusqu'au 10ème ou 15ème mois dans l'hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson. Chez l'enfant, le taux d'IgA sérique n'augmente que très progressivement, pour atteindre les chiffres de l'adulte vers la 15ème année (200 à 250 mg/100 ml).

Aussi ne peut-on parler de déficit congénital en IgA avant la deuxième année.

S'il est le plus fréquent, le déficit isolé en IgA est également le mieux toléré, puisqu'il est maintenant bien démontré que de nombreux sujets sains sont porteurs d'un déficit sérique en IgA.

Cependant, les taux sériques ne reflètent que très imparfaitement la fonction de défense des IgA.

En effet, le rôle principal de cette immunoglobuline est un rôle de protection locale des muqueuses, dévolu à l'IgA sécrétoire synthétisée in situ par les plasmocytes de la sous-muqueuse.

L'étude des réactions immunologiques des mu-

queuses, notamment vis-à-vis du vaccin antipolio-myélitique, a montré la relative indépendance des cellules de production de l'IgA sérique, d'une part, de l'IgA sécrétoire, d'autre part.

L'IgA sécrétoire étant la principale immunoglobuline retrouvée au niveau des muqueuses et ayant une résistance accrue vis-à-vis des enzymes protéolytiques du fait de sa structure, on comprend qu'en son absence se développent avec une particulière fréquence des infections sino-pulmonaires et surtout digestives, ces infections s'accompagnant d'altérations plus ou moins profondes de la muqueuse.

De même, la fréquente association d'une maladie auto-immune à un déficit en IgA pourrait s'expliquer par le passage d'antigènes à immunogénité croisée ou d'auto-antigènes à travers la muqueuse, ce passage étant facilité par l'absence d'IgA localement.

Si la structure des immunoglobulines est maintenant bien connue, les différentes étapes de leur synthèse n'ont pas été déterminées avec précision. L'accumulation de chaînes lourdes α dans le lymphome méditerranéen et le développement de protéines monoclonales dans les myélomes pourraient correspondre à un déficit enzymatique dans la synthèse des immunoglobulines.

Des anticorps anti-IgA sont fréquemment retrouvés chez les sujets ayant un déficit isolé en IgA. Ils appartiennent à la classe des IgG, parfois des IgM.

Leur présence, surtout s'il s'agit d'anticorps à spécificité de classe, contre-indique formellement l'administration parentérale de dérivés sanguins et, à plus forte raison, de fractions enrichies en IgA.

Toutefois, l'utilisation locale d'immunoglobuline A pourrait être tentée, notamment leur administration per os dans certains syndromes de malabsorption où la défaillance de l'immunité locale paraît jouer un rôle important.

L'observation que nous présentons est particulière à plusieurs titres :

1°)- Les infections qui ont permis de découvrir le déficit en IgA ont été presque strictement otitiques. La ténacité majeure de l'infection a trouvé son explication, non dans des raisons locales, mais dans un déficit en IgA.

Ceci suggère la recherche systématique de cette carence dans toutes les otorrhées chroniques.

2°)- La présence d'anticorps anti-IgA a interdit, chez notre malade, l'emploi thérapeutique de fractions d'IgA.

3°)- La relation entre une carence en IgA et la présence d'anticorps anti-IgA n'est pas résolue.

4°)- Enfin, la coïncidence d'un retard psycho-moteur et d'un déficit en IgA a déjà été rapportée et notre observation présente un nouveau cas de cette coïncidence.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Créteil,

Pr. PAPIN

Le Président
de la Thèse,

Pr. J. LEPERCQ

L I T E R A T U R E

- 1 - AMMANN A.J. and R. HONG - Selective IgA deficiency and autoimmunity.- Clin. Exp. Immunologie 1970, 7, 833-838.
- 2 - AMMANN A.J., ROTH J., HONG R.- Recurrent sinopulmonary infection, mental retardation and IgE deficiency.- J. of Ped., Nov. 1970, Vol. 77, No. 5, 802-804.
- 3 - AMMANN A.J. and HONG R.- Selective IgA deficiency. Presentation of 30 cases and a review of the literature.- Medicine 1971, 50, 223-236.
- 4 - AMMANN A.J., HONG R.- Unique antibody to basement membrane in patients with selective IgA deficiency and coeliac disease.- Lancet I, 1971, 1264-1266.
- 5 - BACHMAN R.- Studies on the serum gamma A globulin level III. Frequency of A gammaglobulinemia.- Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1965, 17, 316-320.
- 6 - BARDARE M., CISLAGHI GUZUCCOLI G.- Possible relationship between IgA deficiency and recurrent respiratory infection.- Helv. Paed. Acta, July 1971, Vol. 26, No. 2, 173-176.

- 7 - BELANGER M., LAVOIE R.- Otorrhées rebelles et gammaglobulinémie.- Laval Méd., Nov. 1968, Vol. 39, N° 9, 799-803.
- 8 - BELLANTI J.A.- Role of local gamma A immunoglobulin in immunity.- Am. J. Dis. Child. 1968, 115, 239.
- 9 - BJERRUM O.J., JERSILD C.- Class specific anti-IgA with severe anaphylactic transfusion reactions in a patient with pernicious anemia. - Vox Sang. 21, 1972, 411-424.
- 10 - BUSER R., BUTLER et DU PAN M.R.- Susceptibility to infection and IgA deficiency in the infant.- 1968, J. Ped., 72, 29.
- 11 - CAJ L., PECZALSKA K.J., PARK B.H., BIGGAR W.D., GOOD R.A.- B and T lymphocytes in primary immunodeficiency disease in man.- J. Clin. Invest., Avr. 1973, Vol. 52, N° 4, 911-928.
- 12 - CALDERA - SUCRE Ch.- Anticorps anti-immunoglobuline chez les sujets atteints de déficit immunitaire. Rôle dans les réactions d'intolérance aux gammaglobulines thérapeutiques. - Mémoire, Paris, 1973.
- 13 - CLAMAN H.N., MERRIL, PEAKMAN and ROBINSON - Isolated severe gamma A deficiency, Immunoglobulin levels, clinical disorders and chromosome studies.
- 14 - COLLINS - WILLIAMS, LAMENZA C., NIZAMI R.- Immunoglobulines IgA a review of the literature.- Annals of Allergy, 1969, vol. 27.
- 15 - COLLINS - WILLIAMS C., LAMENZA C. and KOKUBU H.- Deficiency of IgA in serum and respiratory secretions.- Canad. Med. Ass. J. 1968,

vol. 99, 1069.

- 16 - COLLINS - WILLIAMS C.- Incidence of isolated deficiency of IgA in the serum of Canadian children.- *Annals of Allergy*, Jan. 1972, vol. 30, n° 1.
- 17 - COOPER M.D. et Coll.- Classification of primary immunodeficiencies.- *New-Engl. J. Med.*, 3 Mai 1973, vol. 288, N° 18, 966-967.
- 18 - CRABBE and HEREMANS - Selective IgA deficiency with steatorrhea. A new syndrome.- *Amer. J. Med.*, 1967, 42, 319-326.
- 19 - CRABBE P.A., HEREMANS J.F.- The genetics of, IgA deficiency.- 17th Coll. Protides Biol. Fluids Pergamon Press Oxford, 1969.
- 20 - FIBRES A.C., BLANCH J.P.- Otitis del lactante y gamma globulina.- *Acta ORL Ther. Am.*, 1967, vol. 18, N° 1, 99, 111.
- 21 - FRASER K.J.- IgA immunoglobulin and auto-immunity.- *Lancet* 2, 1969, 804-805.
- 22 - FUCHSBERG H.H., GILL E.R., VYAN G.L. and MACKENZIE N.R.- Human antibodies to human IgA globulins. Immuno-chemistry.- Pergamon Press, 1968, Vol. 5, 203-216.
- 23 - GILBERT C. and HONG - Qualitative and quantitative immunoglobuline deficiency.- *Amer. J. Med.* 1964, 37, 602-609.
- 24 - GOOD R.A., RIDDEY R.F.- IgA deficiency antigenic barriers and auto-immunity.- *Cell. Immunol.* 1, 1970, 147-148.

- 25 GOOD R.A.- Recent studies on the immunodeficiencies in man.- Am. J. Path., Déc. 1972, vol. 69, n° 3, 484-490.
- 26 - GRUBB R.- The genetic markers of human immunoglobulins.- Springer, Berlin, 1970.
- 27 - HEREMANS J.F.- Les globulines sériques du système gamma. Leur nature et leur pathologie.- Arcasia, Bruxelles, 1960.
- 28 - HEYN R.M., TUBERGEN D.G., ALTHOUSE M.T.- Lymphocyte taille distribution. Determination in normal children and adults and in patients with immunodeficiency states.- Am. J. Dis. Child., Juin 1973, Vol. 125, n° 6, 789-793.
- 29 - HONG R., AMMAN A.J.- Selective absence of IgA auto-immune phenomena and autoimmune disease. Am. J. Path., Déc. 1972, Vol. 69, n° 3, 491-497.
- 30 - HUNTLEY C.C. and STEPHENSON - IgA deficiency - family studies.- N.-Carolina Med. J., 1968, 29, 325.
- 31 - LAROCHE, MERILLON et TURPIN - Le lymphome méditerranéen.- Presse Méd., Janv. 1970.
- 32 - LEBRETON J.P., RIVAT C., GUILLEMOT L. et ROPART L.- Une immunoglobulinopathie méconnue : la maladie des chaînes lourdes.- Presse Méd., 1967, 75, 2251.
- 33 - LEWIS, LEROY, LAPP and BURELL - Quantitation of secretory immunoglobulin A in chronic pulmonary diseases.- Am. Rev. Resp. Dis. 1970, 101, 55.

- 34 - LOISEAU C.- Nanisme, stéatorrhée, trouble de l'excrétion des IgA.- Thèse, Paris, 1971.
- 35 - MIHAESCO et SELIGMANN - Structure des immunoglobulines.- Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. 1959, 4, 113.
- 36 - MILLER W.V., HOLLAND P.V., SUGARBAKER E., STROBER W., WALDMANN - Anaphylactic reaction to IgA. A difficult transfusion problem.- Am. J. Clin. Path. 1970, vol. 54, 618.
- 37 - NELL A.P.- Familial selective IgA deficiency. - Pediatrics Jan. 1972, vol. 49, n° 1.
- 38 - NEZELOF Ch.- Classification des maladies immuno-déficitaires.- Arch. Fr. Pédiat., Tome XXV, 1968, n° 7, 781-825.
- 39 - PETTY R.E., WASSIDY I.F., SULLIVAN D.B.- Reversal of selective IgA deficiency in a child with juvenile rheumatoid arthritis after plasma transfusion.- Pediatrics 51, 44, 1973.
- 40 - PREUD'HOMME H., GRISCELLI C., SELIGMANN M.- Immunoglobulins on the surface of lymphocytes in fifty patients with primary immunodeficiency disease.- Cl. Immunol. Immunopath. I, 1973, 241-254.
- 41 - RIVAT C.- Structure des immunoglobulines des gamma G humaines.- Centre départemental de Transfusion de Rouen.
- 42 - RIVAT L., RIVAT C., PARENT P., DEPARTIZ C.- Accident survenu après injection de gammaglobulines anti-Rh, dû à la présence d'anticorps anti-IgA.- Presse Méd. 47, 1970, 2072.

- 43 - ROTHBERG R.M.- Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first weeks of life of premature infants.- J. Ped. 75, 1969, 391-399.
- 44 - SELIGMANN M. et KLEIN M.- Structure et activité biologique des immunoglobulines humaines.- Revue du Praticien, 1971, 21, 6.
- 45 - SCHMIDT A.P., TASWELL H.R., GLEICH C.J.- Anaphylactic transfusion reaction associated with anti-IgA antibody.- New-Engl. J. Med. 1969, 23, 188.
- 46 - TOMASI J.B., BIENENSTOCK J.- Secretory immunoglobulines.- Adv. Immunol. 9, I, 96, 1968.
- 47 - TOMASI and ZIGELBAUM - The selective occurrence of gamma I A globulin in certain body fluids. - J. Clin. Invest., vol. 42, 1552-1560.
- 48 - VIDAL, ROBINET, LEVY, PEYRE - Etude des IgA sériques au cours des bronchites chroniques.- Soc. Sc. Méd. Biol. de Montpellier, 13 Avril 1970.
- 49 - VYAS G.N., FUDENBERG H.H.- Immunobiology of human anti-IgA : a serologic and immunogenetic study of immunization to IgA in transfusion an pregnancy.- 20th annual Meeting of the Am. Ass. Blood Banks Washington DC. (Octobre 1968).
- 50 - VYAS G.N., LEVIN A.S., FUDENBERG H.H.- Intra-uterine iso-immunization caused by maternal IgA crossing the placenta.- Nature, 1970, 225-275.
- 51 - WALTON K.W.- Immunological deficiency and impaired resistance to infection.- Brit. Med. J. 19, Feb. 1972.

52 - WEST C.D., HONG R., HOLLAN N.H.- Immunoglobulin levels from the new born period to adulthood and in immunodeficiency states.- J.Cl. Invest. 1962, 41, 2054-2064.

53 - WYBRAN J., LEVIN A.S., SPITLER L.E., FUDENBERG H.H.- Rosette forming cells, immunologic disease and transfer factor.- New-Engl. J. Med. 5 Ap. 1973, vol. 288, n° 14, 710-713.
